

Nota Técnica 98516

Data de conclusão: 03/10/2022 16:09:18

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 98516

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ABEMACICLIBE

Via de administração: VO

Posologia: 150mg 1cp 12/12h por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não sabe

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento com quimioterápicos disponíveis no SUS [\(1\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O abemaciclibe é um fármaco quimioterápico cuja ação consiste em impedir a divisão das células neoplásicas por meio da inibição de proteínas chamadas quinases dependentes de ciclina (do inglês, cyclin-dependent kinases, CDK) e, subsequente, bloqueio da fosforilação da proteína de retinoblastoma (5).

O uso de abemaciclibe em monoterapia na dose de 200 mg de 12/12 horas foi inicialmente avaliado em mulheres com câncer de mama metastático e refratário, positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 no estudo MONARCH-1 (6). Este estudo é um ensaio clínico de fase 2, não randomizado, sem grupo controle. O desfecho primário do estudo (taxa de benefício clínico, soma das pacientes que tiveram resposta completa, resposta parcial e estabilização da doença em mais de seis meses) foi de 50% quando determinada por um revisor independente. Em doze meses de análise, houve resposta parcial em 17,4% das pacientes e estabilização da doença em 40,2% delas. Nenhuma paciente apresentou resposta completa. Esse estudo não apresentou comparador, portanto, não se pode estabelecer superioridade em relação a outros tratamentos ou mesmo a sua vantagem em relação ao placebo. Entre os efeitos adversos, considerando-se todos os graus, houve diarreia em 90,2% das pacientes, fadiga em 65%, náusea em 64%, inapetência em 45%, dor abdominal em 38%, cefaleia em 20%. Houve neutropenia importante (grau 3 ou 4) em aproximadamente 28% das pacientes, sem associação com infecção com risco aumentado de infecção.

Após esse estudo inicial, o uso do abemaciclibe na dose de 150 mg de 12/12 horas em combinação com tratamentos hormonais foi avaliado nos estudos MONARCH-2 (9) para tratamento de pacientes que tiveram falha ao tratamento hormonal isolado inicial, e MONARCH-3 (8,9), para pacientes virgens de tratamento hormonal.

O MONARCH 2 foi um estudo duplo-cego, de fase III, incluindo mulheres com receptor hormonal positivo e receptor HER2 negativo que haviam tido progressão de doença enquanto recebiam terapia endócrina neoadjuvante ou adjuvante, a menos de 12 meses do final de terapia endócrina adjuvante, ou durante o recebimento de terapia endócrina de primeira linha para doença metastática. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em proporção 2:1 para receber abemaciclibe ou placebo (150 mg duas vezes ao dia) em um esquema contínuo, associado a fulvestranto. Um total de 669 pacientes foi randomizado. Como resultado, viu-se que abemaciclibe mais fulvestranto estendeu significativamente a sobrevida livre de progressão quando comparado a fulvestranto sozinho (mediana de 16,4 versus 9,3 meses; Hazard Ratio de 0,553, IC95% 0,449 a 0,681). Em pacientes com doença mensurável, abemaciclibe mais fulvestranto alcançou uma taxa de resposta global de 48,1% (IC95% de 42,6% a 53,6%) em comparação com 21,3% (IC95% de 15,1% a 27,6%) no braço controle.

Em 2021, após demanda interna e externa de incorporação, a CONITEC publicou um relatório de avaliação de incorporação do abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com HR+ e HER2- (4). Como parte deste relatório, há revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados buscando responder a pergunta “qual a eficácia e segurança do abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER2- comparada à exemestano, letrozol, anastrozol ou fulvestranto?”. Foram incluídos 43 estudos na análise final, provenientes de 13 estudos, sendo ECR de fase II ou III, e totalizando uma população de 5.812 participantes do sexo feminino. Os estudos apresentaram avaliação de abemaciclibe, anastrozol, capecitabina, exemestano, fulvestranto, letrozol, loperamida, palbociclibe, ribociclibe e tamoxifeno, e quando possível os resultados foram combinados

através de metanálise em rede (network meta analysis, NMA, que combina estimativas diretas e indiretas em uma rede de intervenções em uma única análise). Como conclusões gerais da análise, demonstrou-se que uso do abemaciclibe, ribociclibe ou palbociclibe promovem o aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Com relação aos dados de sobrevida global não foi possível compará-los por meio da NMA devido a alguns estudos possuírem dados imaturos para este tipo de análise, no entanto, com base nos estudos disponíveis sugere-se que haja aumento deste desfecho devido ao aumento observado na sobrevida livre de progressão.

Em consulta à tabela CMED em 21 de setembro de 2022 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento com abemaciclibe. Como comparação, trazemos também o custo de um ano de tratamento com o fármaco Ribociclibe, na dosagem recomendada em bula, de 600 mg por 21 dias a cada 28 dias.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, do governo canadense, recomendou reembolso para tratamento com abemaciclibe em combinação com terapia hormonal, particularmente anastrozol, letrozol ou fulvestranto, em pacientes que progrediram após terapia hormonal, somente se a relação de custo-efetividade for melhorada, uma vez que o uso da tecnologia não foi considerado não custo-efetivo para aquele sistema (10). Nessa linha, o National Institute for Health Care Excellence, do governo britânico, informa que a custo-efetividade do tratamento de abemaciclibe associado a tratamento hormonal é incerta em função da escassa evidência de eficácia, com as estimativas plausíveis de perfil de custo-efetividade mais altas do que normalmente é considerado aceitável para o National Health Service (11).

A Conitec avaliou o uso de abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com HR+ e HER2-. Em relatório preliminar houve recomendação de não incorporação, porém o tema foi novamente abordado após consulta pública e nesse momento a decisão foi de recomendação de incorporação (4). Na reunião, foi apresentada nova análise de custo-efetividade, após propostas de redução de preço pelos fabricantes. Nessa análise, em segunda linha de tratamento e pós menopausa, ao comparar com o tratamento disponível no SUS, palbociclibe associado ao fulvestranto possibilita o incremento de 0,16 QALY e um custo adicional de R\$ 68.003,32 (ICER R\$ 426.836,48), ribociclibe associado ao fulvestranto possibilita o incremento de 0,22 QALY e um custo adicional de R\$ 106.729,45 (ICER R\$ 493.306,60) e abemaciclibe associado ao fulvestranto possibilita o incremento de 0,24 QALY e um custo adicional de R\$ 151.642,13 (ICER R\$ 633.456,60). Considerando os desfechos de custos e efetividade do tratamento apresentados, foi verificado que há ao menos uma terapia que promova o QALY associado a um custo incremental em todas as linhas de tratamento e período menopausal. O menor ICER em primeira linha de tratamento foi inferior a R\$ 86 mil e em segunda linha de 427 mil. No entanto, os presentes resultados devem ser interpretados considerando as limitações apresentadas previamente. O ribociclibe apresentou também menor impacto orçamentário estimado entre as tecnologias avaliadas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão e possível aumento de sobrevida global, de magnitude provavelmente comparável a outros inibidores de ciclinas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que o abemaciclibe associado à inibidor da aromatase aumenta sobrevida livre de progressão em pacientes com neoplasia de mama avançada positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo, embora a magnitude do impacto em sobrevida global ainda esteja incerta. No entanto, inexistem evidências de que sua eficácia seja superior a outras terapias baseadas em inibidores da ciclina (anti-CDk4/6).

A Agência nacional responsável pela avaliação e incorporação de tecnologias no sistema público, após consideração de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, e também de debate público com a sociedade, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático positivo para receptores hormonais e HER2-. Dessa forma, havendo equivalência entre as diferentes terapias disponíveis, e em se tratando de fármacos de alto custo e perfil desfavorável de custo-efetividade, entendemos que deve haver preferência pela opção de menor preço. Entre os fármacos avaliados para o cenário clínico, ribociclibe apresentou melhor perfil de custo-efetividade e atualmente parece apresentar o menor preço entre as terapias baseadas em inibidores de ciclina (anti-CDk4/6).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf)
2. [Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. Recuperado EI. 2015;15:1–150.](#)
3. [McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. In Elsevier; 2020.](#)
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-: recomendação final. [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf
5. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. Breast Cancer Res Treat. 2017;166(1):41–54.
6. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients

with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218-24.

7. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-84.
8. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-46.
9. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5(1):1-8.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Initial Recommendation for Abemaciclib (VERZENIO). [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_inRec_ApprovedbyChair_v01_Post_03May2019_final.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Technology appraisal guidance [TA579]. [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA579/chapter/1-Recommendations>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO6) descrevendo ser portadora de câncer de mama (CID10: C50.9) com diagnóstico em 2017, sendo inicialmente tratada com quimioterapia, cirurgia, radioterapia adjuvante e tamoxifeno adjuvante. Apresentou progressão de doença com metástases hepáticas e pulmonares. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com abemaciclibe a ser utilizada em combinação com hormonioterapia.

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. Apenas no ano de 2020, estimou-se a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer da mama no Brasil. É considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil, a sobrevida aproximada é de 80% (1).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do

acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, a partir do uso de quimioterapia, hormonioterapia e terapias alvo [\(2,3\)](#).